2013 年 2 月作成

市販直後調査
販売開始後 6 ヵ月間

― 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読み下さい。―

新医薬品の「使用上の注意」の解説

劇薬／処方せん医薬品（注意-医師等の処方せんにより使用すること）

週一回投与

2型糖尿病治療剤

薬価基準収載

ビデュリオン® 皮下注用 2mg

持続性エキセナチド注射剤

BYDUREON®

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1 型糖尿病の患者［輸液及びインスリン製剤による速やかな高血糖の治療が必須となるので、本剤の投与は適さない。］
3. 重症感染症、手術等の緊急の場合［インスリン製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない。］
4. 透析患者を含む重度腎機能障害のある患者［本剤の消化器系副作用により忍容性が認められていない。］（「薬物動態」の項参照）

製造販売元
アストラゼネカ株式会社

販売提携
ブリストル・マイヤーズ株式会社

はじめに

ビデュリオン皮下注用2 mgの有効成分であるエキセナチドは、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1：glucagon like peptide-1）の主成分であるGLP-1 (7-36) amideの対応部分のアミノ酸配列において53%の相同性を示し、化学合成により製造されています。本剤はGLP-1受容体アゴニスト（作動薬）に分類される2型糖尿病治療薬です。薬理作用については、膵β細胞からのグルコース依存性のインスリン分泌促進作用、高血糖時における過度のグルカゴン分泌抑制作用などが考えられており、2型糖尿病患者の血糖コントロールを改善します。
エキセナチドは、2005年4月に1日2回投与製剤のバイエッタ皮下注として米国において世界で初めて承認を取得しました。日本においては2010年10月に製造販売承認を取得し、2012年3月現在、世界約90の国及び地域で承認されています。

本剤は、新しく開発されたエキセナチドの週1回投与製剤です。徐放性製剤である本剤は、エキセナチドを生分解性のポリ乳酸･グリコール酸共重合体（PLG）のマイクロスフェア内に包埋することにより、週1回の皮下投与で、エキセナチドを1日2回皮下投与するバイエッタ皮下注と同様な効果を示すように設計されています。本剤は皮下投与するとPLGが徐々に分解され、長時間にわたり循環血中にエキセナチドを放出するため、有効成分であるエキセナチドによる効果が持続し、週1回投与で2型糖尿病患者の血糖コントロール改善を可能としました。

本剤は、イーライリリー社及びアミリン社が2001年から共同開発を開始し、欧州連合（EU）では2011年6月に、米国では2012年1月に承認されました。2012年3月現在、英国、ドイツ、ルーマニア、アイルランドで市販され、医療現場で使われています。
日本においては、本剤は週 1 回投与による 2 型糖尿病患者に対する有効性と安全性が臨床試験により確認され、2012 年 3 月に 2 型糖尿病［ただし、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤及びチアゾリジン系薬剤（各薬剤単独療法又は併用療法を含む）による治療で十分な効果が得られない場合に限る。］の効能・効果で日本イーライリリー株式会社が製造販売承認を取得し、2012 年 11 月にアストラゼネカ株式会社に承継致しました。

本冊子では、ビデュリオン皮下注用2 mgのご使用に際しての注意事項を各項目ごとに解説いたしました。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

目次

【効能・効果】 1
＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 1
【用法・用量】 1
【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 3
【使用上の注意】 5
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 5
2. 重要な基本的注意 9
3. 相互作用 23
4. 副作用 29
5. 高齢者への投与 47
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 47
7. 小児等への投与 49
8. 過量投与 49
9. 適用上の注意 51
10. その他の注意 53

【効能・効果】

2型糖尿病

ただし、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤及びチアゾリジン系薬剤（各薬剤単独療法又は併用療法を含む）による治療で十分な効果が得られない場合に限る。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

本剤は、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤の各薬剤の単独療法、又はスルホニルウレア剤とビグアナイド系薬剤、スルホニルウレア剤とチアゾリジン系薬剤、ビグアナイド系薬剤とチアゾリジン系薬剤との併用療法を行っても十分な効果が得られない場合に限り適用を考慮すること。

【用法・用量】

通常、成人には、エキセナチドとして、2 mgを週に1回、皮下注射する。

＜解説＞

食事療法・運動療法に加えて、2型糖尿病治療で広く使用されるインスリン分泌促進系とインスリン抵抗性改善系の経口血糖降下薬であるスルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤の単独療法、又はこれら経口血糖降下薬の併用療法（スルホニルウレア剤とビグアナイド系薬剤、スルホニルウレア剤とチアゾリジン系薬剤、ビグアナイド系薬剤とチアゾリジン系薬剤）で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者を対象とした国内及び日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験（GWBX、GWCK）を実施しました。その結果、持続型エキセナチド製剤である本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、これら臨床試験に組み入れられた患者の背景を考慮して本剤の効能・効果を設定しました。

＜解説＞

本剤の用法・用量は、国内の臨床薬理試験（GWBW）及び第Ⅲ相臨床試験（GWBX）、並びに日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験（GWCK）の結果に基づき設定しました。

用法に関しては、国内臨床薬理試験で日本人2型糖尿病患者に本剤2 mgを週1回10週間反復皮下投与したとき、血漿中エキセナチド濃度のトラフ値が投与3週時から投与4週時にかけて治療効果発現に必要な血漿中濃度（50 pg/mL）に達し、投与8週目までには定常状態に到達したこと、並びに、同様に日本人2型糖尿病患者に本剤2 mgを週1回26週間皮下投与した国内第Ⅲ相臨床試験の結果も含めて、投与8週時には、血漿中エキセナチド濃度が治療効果発現に必要な血漿中濃度範囲（50～350 pg/mL）に到達し、それぞれの試験の最終評価時点において本剤の有効性が確認されたことから、週1回の投与としました。

用量に関しては、国内及び日本を含むアジア地域で実施した2種類の第Ⅲ相臨床試験において、日本人2型糖尿病患者に対する本剤2 mgの週1回皮下投与の有効性及び安全性が確認されたこと、これら国内及び日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験では、それぞれインスリングラルギン及びバイエッタ皮下注（エキセナチド1日2回投与製剤）に対する本剤2 mgの週1回皮下投与の非劣性が確認されたことから設定しました。また、本剤は週1回皮下投与の持続性製剤であるため、投与時刻や食前食後に関係なく投与可能です。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者［輸液及びインスリン製剤による速やかな高血糖の治療が必須となるので、本剤の投与は適さない。］

3. 重症感染症、手術等の緊急の場合［インスリン製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない。］

4. 透析患者を含む重度腎機能障害のある患者［本剤の消化器系副作用により忍容性が認められていない。］（「薬物動態」の項参照）

＜解説＞

本剤の成分に対する過敏症の既往がある患者に本剤を再投与した場合、再び過敏症が発現する可能性が十分考えられますので、このような患者には本剤の投与を避けてください。

＜解説＞

糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者に対しては、輸液及びインスリン製剤による速やかな治療が必須となるため、このような患者には本剤の投与を避けてください。

＜解説＞

重症感染症、手術等の緊急の場合には、本剤ではなく、インスリン製剤を使用してください。

＜解説＞

バイエッタ皮下注（エキセナチド 1 日 2 回投与製剤）の外国臨床試験（GWAB）において、腎機能障害のある患者でエキセナチドのクリアランスの低下が報告されています。

特に透析患者を含む重度の腎機能障害のある患者では、悪心、嘔吐、下痢等の消化器系の副作用の発現により脱水状態に至り、腎機能障害が悪化するおそれがあります。このような患者には本剤の投与を避けてください。

【薬物動態】

健康成人（CL_{CR}>80 mL/min）8 例、軽度腎機能障害患者（CL_{CR}=50～80 mL/min）8 例、中等度腎機能障害患者（CL_{CR}=30～50 mL/min）6 例及び血液透析を受けている末期腎不全患者（CL_{CR}≤30 mL/min）8 例にバイエッタ皮下注 5 又は 10 μg を単回皮下投与した試験において、バイエッタ皮下注の $t_{1/2}$ はそれぞれ 1.45、2.12、3.16 及び 5.95 時間であり、腎機能低下に伴い $t_{1/2}$ は延長しました [1)]。また、本試験と 2 型糖尿病患者（CL_{CR}>50 mL/min）を対象とした単回投与時のデータを併合して見かけのクリアランスを解析したところ、正常腎機能を有する被験者に対し軽度、中等度腎機能障害患者及び末期腎不全患者で見かけのクリアランスはそれぞれ約 13%、36%及び 84%低下しました [1)]。

参考文献

1）Linnebjerg, H. et al., Br J Clin Pharmacol, 64, 3, 317-327, 2007

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 糖尿病胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者［十分な使用経験がなく、これらの症状が悪化するおそれがある。］

(2) 中等度又は軽度の腎機能障害のある患者［十分な使用経験がない。］（「薬物動態」の項参照）

(3) 肝機能障害のある患者［十分な使用経験がない。］

(4) 膵炎の既往歴のある患者（「副作用」の項参照）

(5) 腹部手術の既往又は腸閉塞のある患者［腸閉塞を起こすおそれがある。］（「副作用」の項参照）

(6) 高齢者（「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照）

＜解説＞

糖尿病胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者での検討は行われていませんが、本剤による悪心、嘔吐、下痢等消化器系副作用の発現が報告されていますので、糖尿病胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者には、これらの症状が悪化するおそれがあることを考慮して慎重に投与してください。

＜解説＞

中等度又は軽度の腎機能障害のある患者での十分な検討は行われていません。慎重に投与してください。

「【禁忌】 4. 透析患者を含む重度腎機能障害のある患者」の項の解説も参照してください。

＜解説＞

肝機能障害のある患者での十分な検討は行われていません。慎重に投与してください。

＜解説＞

国内及び日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験（GWBX、GWCK）及び外国臨床試験（ICSD、BCB108）において、膵炎の報告があります。膵炎の既往のある患者においては、膵炎が発現するリスクが高まる可能性がありますので、慎重に投与してください。

「4. 副作用 (1) 重大な副作用 3) 急性膵炎」の項の解説も参照してください。

＜解説＞

ジペプチジルペプチダーゼ- 4（DPP-4）阻害薬、グルカゴン様ペプチド- 1（GLP-1）受容体作動薬で治療された患者で、腸閉塞が報告されています。

＜解説＞

一般に高齢者は生理機能が低下していることが多いことから設定しました。

「5. 高齢者への投与」の項の解説も参照してください。

1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

(7) 次に掲げる患者又は状態［低血糖を起こすおそれがある。］

1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全

2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態

3) 激しい筋肉運動

4) 過度のアルコール摂取者

＜解説＞

脳下垂体機能不全になると、血糖上昇作用や催糖尿病作用を有する下垂体分泌ホルモンの分泌不全や欠乏を引き起こして糖新生が減少し、そこにインスリン感受性の亢進も加わり、低血糖を来すことが知られています[2)]。

また、副腎皮質ホルモンであるコルチゾールは、糖新生を促進してグルカゴン分泌を刺激したり、グルカゴンやエピネフリンによるグリコーゲン分解作用を促進します。つまり、副腎機能不全になると糖新生やグリコーゲン分解の低下などが生じ、低血糖が起こりうると考えられています[3)]。

参考文献

2）斎藤史郎 他: 日本臨床, 増刊 糖尿病 下巻, 653, 1991

3）ジョスリン糖尿病学, 955-956, 1995

＜解説＞

飢餓状態、不規則な食事摂取状態の患者においては、低血糖を生じやすくなります[4) 5)]。

参考文献

4）片桐秀樹: 診断と治療, 84, 9, 1683-1686, 1996

5）糖尿病療養指導士のための糖尿病の生活指導ガイドライン, 139-143, 2000

＜解説＞

運動すると、通常、骨格筋のインスリン感受性が増加します[6) 7)]。また、運動による骨格筋の血流増加とそれに伴うインスリン及びグルコースの組織への到達量の増大により、運動強度の増加とともにブドウ糖の利用も増加します[6)]。

参考文献

6）ジョスリン糖尿病学, 451-458, 1995

7）山之内国男: 日本臨床, 55, 増刊, 89-93, 1997

＜解説＞

アルコールを摂取すると肝での糖新生が抑制されて、低血糖が増悪するおそれがあります[8)]。

参考文献

8）糖尿病療養指導の手引き 改訂第 2 版, 208-211, 2001

2. 重要な基本的注意

(1) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状を有する疾患（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。

(2) 本剤の適用は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで、スルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤の各薬剤の単独療法、又はスルホニルウレア剤とビグアナイド系薬剤、スルホニルウレア剤とチアゾリジン系薬剤、ビグアナイド系薬剤とチアゾリジン系薬剤との併用療法を行っても十分な効果が得られない場合に限り考慮すること。（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照）

(3) 本剤からバイエッタ皮下注に切り替える際には、本剤とバイエッタ皮下注では併用可能な薬剤が異なることに留意すること。（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照）

＜解説＞

糖尿病用薬に一般的に記載されている注意事項です。糖尿病の診断については日本糖尿病学会の糖尿病の分類と診断基準を参照してください。

＜解説＞

食事療法、運動療法は糖尿病治療の基本です。

＜解説＞

本剤は、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤及びチアゾリジン系薬剤（各薬剤単独療法又は併用療法を含む）による治療で十分な効果が得られない場合に適用可能となります。一方、バイエッタ皮下注（エキセナチド 1 日 2 回投与製剤）は、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤単剤療法、あるいはスルホニルウレア剤を含むビグアナイド系薬剤又はチアゾリジン系薬剤との併用療法で効果不十分な場合に適用可能となります。本剤は、スルホニルウレア剤を使用していない場合であっても、ビグアナイド系薬剤及びチアゾリジン系薬剤の単独療法又は併用療法で効果が不十分な場合であれば適用が可能ですが、バイエッタ皮下注はスルホニルウレア剤単剤療法、あるいはスルホニルウレア剤とビグアナイド系薬剤又はチアゾリジン系薬剤との併用療法で効果が不十分な場合にのみ適用が可能です。以下に要約したように本剤とバイエッタ皮下注では併用可能な薬剤が異なるため、本剤からバイエッタ皮下注に切り替える際には注意が必要です。

表 1: 併用可能な薬剤の比較

ビデュリオン皮下注用 （エキセナチド 週1回投与製剤）	バイエッタ皮下注 （エキセナチド 1日2回投与製剤）
食事療法・運動療法に加えて以下の治療で十分な効果が得られない場合 ・スルホニルウレア剤（SU 剤）単剤 ・ビグアナイド系薬剤（BG 剤）単剤 ・チアゾリジン系薬剤（TZD 剤）単剤 ・SU 剤と BG 剤併用 ・SU 剤と TZD 剤併用 ・BG 剤と TZD 剤併用	食事療法・運動療法に加えて以下の治療で十分な効果が得られない場合 ・SU 剤単剤 ・SU 剤と BG 剤併用 ・SU 剤と TZD 剤併用

2. 重要な基本的注意

(4) 本剤はインスリン製剤の代替薬ではない。本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること。インスリン依存状態の患者で、インスリン製剤からバイエッタ皮下注に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されている。

＜解説＞

本剤はインスリン製剤の代替薬ではありません。

インスリン依存状態の患者（1 型糖尿病患者、インスリン治療が不可欠な 2 型糖尿病患者等）へは、インスリン製剤から本剤への切り替えを行わないでください。

患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断してください。

インスリン依存状態の特徴とは、インスリンが絶対的に欠乏し、生命維持の為にインスリン治療が不可欠な状態のことをいいます。インスリン分泌能の目安である、空腹時血中 C ペプチド値が 0.5 ng/mL 以下、24 時間尿中 C ペプチド排泄量が 20 μg/日以下であれば、インスリン依存状態と考えられています[9)]。ただし、C ペプチドは腎機能の低下により、みかけ上高値に出ることもあり鑑別が難しい場合があります。患者の合併症や糖尿病治療歴を確認し総合的に判断してください。

インスリン治療からバイエッタ皮下注（エキセナチド 1 日 2 回投与製剤）に切り替えることにより、急激な高血糖を発現した症例が報告されています。また、糖尿病性ケトアシドーシス発現症例についても報告されています。（表 2）

表 2：バイエッタ皮下注の糖尿病性ケトアシドーシスに関する症例報告（国内症例）

性 年齢	使用理由 （合併症）	経過等	
女性 60 歳代	2 型糖尿病 （脂質異常症） （花粉症） （糖尿病単純網膜症 AⅡ）	・投与開始 19 ヵ月前 ・投与開始 2 週間前 ・投与前日 ・投与開始 （切り替え） ・2 日目 ・3 日目 ・4 日目 ・5 日目	インスリン療法開始。 インスリンアスパルトをインスリングルリジン投与に変更。 血糖値 368mg/dL（朝食前）、387mg/dL（朝食後）。 血糖コントロール不良。インスリングルリジン投与を一時的に中断し、バイエッタ皮下注投与へ切り替えた。血糖値 311 mg/dL（昼食後）。 血糖値 272 mg/dL（朝食前）、504 mg/dL（昼食前）。 糖尿病専門病院へ入院、糖尿病性ケトアシドーシスと診断された。血糖値 520 mg/dL。バイエッタ皮下注投与を中止し、強化インスリン療法へ切り替えた。併用薬投与も中止した。 血清 C ペプチド値 0.2ng/mL 以下。 糖尿病性ケトアシドーシスは回復した。血糖値 126 mg/dL。 同日、1 型糖尿病と診断された。
併用薬：メトホルミン塩酸塩、エパルレスタット、メキシレチン塩酸塩			

参考文献

9）日本糖尿病学会 編, 糖尿病治療ガイド, 11, 2012

2. 重要な基本的注意

(5) 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3～4 ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、適切に他の治療薬への切り替えを行うこと。

＜解説＞

本剤投与時には、HbA_{1c}値を含む血糖、尿糖検査を定期的に実施して、本剤の薬効発現の有無を確認してください。3～4ヵ月間投与しても効果不十分な場合は、他の治療薬への切り替えを検討してください。

日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験（GWCK）で、経口血糖降下薬単剤（スルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤）又はこれらの経口血糖降下薬を2種類併用で服用し効果不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤2.0 mgを週1回又はバイエッタ皮下注（エキセナチド1日2回投与製剤）10 μgを1日2回それぞれ皮下投与しました（本剤投与群 : 340例、バイエッタ皮下注投与群 : 338例）。その結果、HbA_{1c}値は両群において投与開始4週時から有意に低下して、12週時頃からほぼ一定となり、長時間安定した血糖コントロールが得られました。（図1）

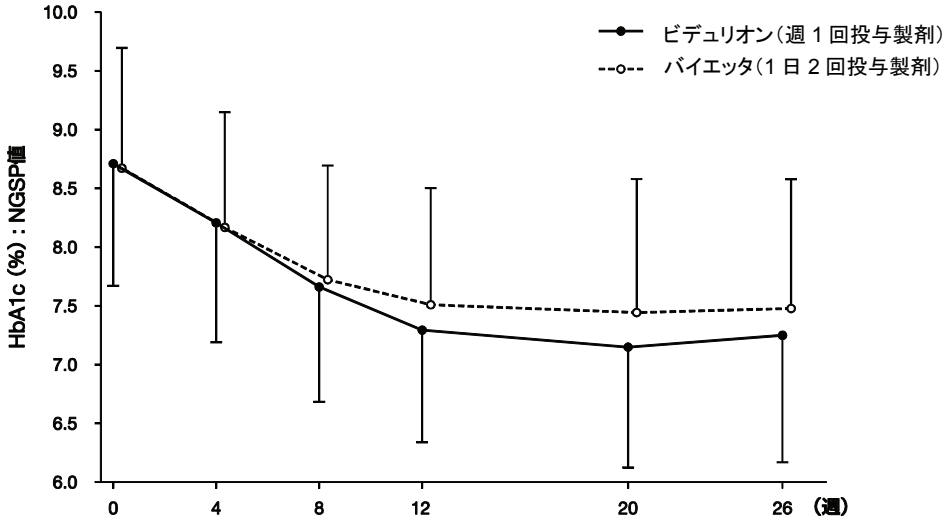

図 1：〈日本人を含むアジア人におけるHbA1cの推移〉（平均値±標準偏差）
（日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験（GWCK））

2. 重要な基本的注意

(6) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。

(7) 本剤の投与を新たに開始する際には効果発現までの期間を考慮すること。空腹時血糖が低下し安定するまでに約3週間かかる場合がある。

＜解説＞

経口糖尿病用薬と同様の注意事項です。患者の状態により、本剤での治療が不要な状態まで改善したり、逆に血糖コントロールが乱れることが予想されます。したがって、患者の病態をよく観察し、本剤の投与継続の可否も含めて、治療方針を検討する必要があります。

＜解説＞

本剤はエキセナチドを生分解性のポリ乳酸・グリコール酸共重合体（PLG）のマイクロスフェア内に包埋したエキセナチドの徐放性製剤です。

徐放性製剤である本剤の薬物動態プロファイルについては、日本人 2 型糖尿病患者に本剤 2.0 mg を週 1 回 10 週間反復皮下投与したとき、血漿中エキセナチド濃度は初回投与から 8 週まで徐々に増加し、投与 8 週後で定常状態に到達しました。

徐放性製剤である本剤の薬効発現の経日・経週的プロファイルについては、日本人 2 型糖尿病患者に本剤 0.8 mg 又は 2.0 mg を週 1 回 10 週間反復皮下投与したところ、空腹時血糖値の低下は投与開始 1 週間後から認められ、その低下は約 3 週間後にほぼ一定となりました。（図 2）

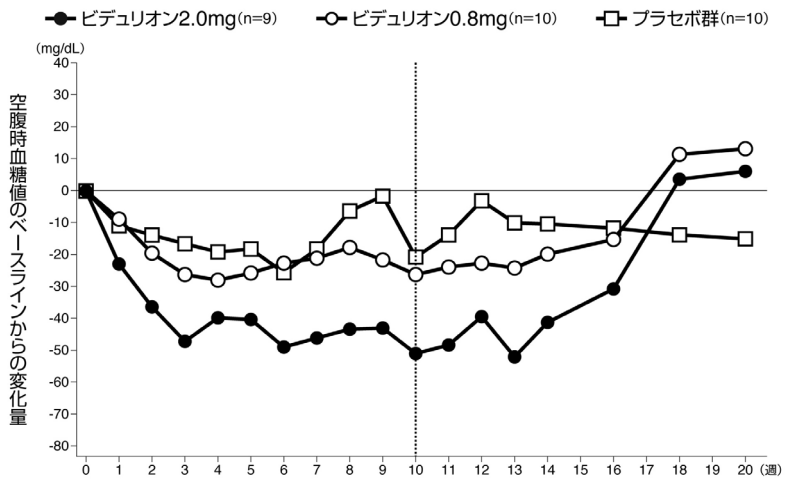

図 2: 本剤 0.8 mg 又は 2.0 mg を週 1 回 10 週間反復皮下投与した時の空腹時血糖値の変化量（平均値）（国内臨床薬理試験（GWBW））

注) 本邦における本剤（ビデュリオン皮下注用）の承認用法・用量は、エキセナチド 2 mg である。（【用法・用量】の項参照）

2. 重要な基本的注意

(8) 本剤中止後も効果が持続する可能性を考慮し、本剤中止後も血糖値の変動や副作用予防、副作用発現時の処置について十分留意すること。本剤は持続性製剤であるため、本剤中止後も有効血中濃度が持続する。(「薬物動態」の項参照)

(9) バイエッタ皮下注から切り替える際には一時的に血糖値が上昇することがあるので留意すること。なお、一般的に血糖値は投与 2 週間以内に改善がみられる。

＜解説＞

日本人 2 型糖尿病患者に本剤 0.8 mg 又は 2.0 mg を週 1 回 10 週間反復皮下投与したところ、本剤中止後も一定期間は血漿中エキセナチド濃度が有効血中濃度を維持しました。（図 3） したがって、薬効や副作用についても持続する可能性があり、本剤中止後も、血糖値の変動、副作用予防及び副作用発現時の処置には十分に留意してください。

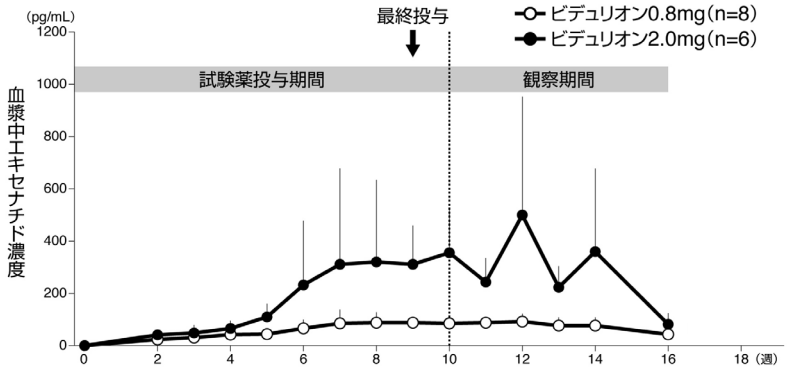

図 3:本剤 0.8 mg 又は 2.0 mg を週1回 10 週間反復皮下投与した時の血漿中エキセナチド濃度推移
（平均値±標準偏差、高抗体価例を除く、国内臨床薬理試験（GWBW））

注) 本邦における本剤（ビデュリオン皮下注用）の承認用法・用量は、エキセナチド 2 mg である。（【用法・用量】の項参照）

＜解説＞

バイエッタ皮下注（エキセナチド 1 日 2 回投与製剤）から本剤に切り替える場合、一時的に血糖値が上昇することがあります。十分にご注意ください。なお、一時的に上昇した血糖値は投与 2 週間以内に改善がみられます。

外国人 2 型糖尿病患者を対象に本剤を週 1 回 30 週間又はバイエッタ皮下注を 1 日 2 回 30 週間皮下投与したときの有効性及び安全性の評価と、投与 30 週以降も本剤投与継続、又は 30 週時点でバイエッタ皮下注から本剤に切り替え 52 週時まで投与を行ったときの有効性及び安全性の評価を実施しました。バイエッタ皮下注から本剤に切り替えた患者において、本剤への切り替え後に空腹時血漿中グルコース濃度の一時的な上昇が認められましたが、上昇した空腹時血漿中グルコース濃度はベースライン値を上回るものではなく、切り替え後 2 週間以内に急速に低下しました。（図 4）

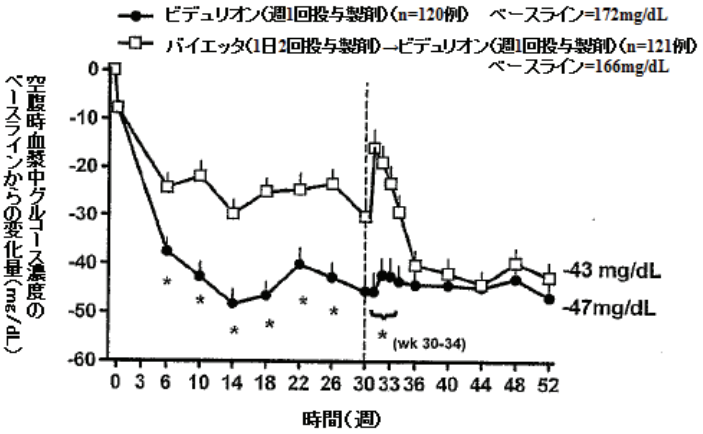

図 4:各投与群の空腹時血漿中グルコース濃度の推移（平均値±標準誤差） （外国臨床試験（LAR-105））

2. 重要な基本的注意

(10) スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。（「相互作用」、「副作用」、「臨床成績」の項参照）

(11) 急性膵炎が発現した場合は、本剤の投与を中止し、再投与しないこと。急性膵炎の初期症状（嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等）があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。（「重大な副作用」の項参照）

(12) 胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮するなど、慎重に対応すること。（「重大な副作用」の項参照）

＜解説＞

本剤とスルホニルウレア剤（SU 剤）との併用により、低血糖のリスクが増加するおそれがあるので、十分にご注意ください。SU 剤による低血糖のリスクを軽減するため、SU 剤と併用する場合には、SU 剤の減量をご検討ください。

これまでに他のインクレチン治療薬剤［ジペプチジルペプチダーゼ- 4（DPP-4）阻害薬、グルカゴン様ペプチド- 1（GLP-1）受容体作動薬］で、SU 剤との併用による重篤な低血糖症が報告されており、その対策としてインクレチン使用の際の Recommendation が下記参考文献内で紹介されています[10)]。

「3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） 糖尿病用薬 及び 4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) 低血糖」の項の解説も参照してください。

参考文献

10）インクレチン（GLP-1 受容体作動薬と DPP-4 阻害薬）の適正使用に関する委員会
http://www.jds.or.jp/uploads/photos/797.pdf

＜解説＞

急性膵炎が発現した場合には、投与を中止し、本剤を再投与しないでください。

患者には、急性膵炎に特徴的な症状（上腹部の急性腹痛発作や圧痛、嘔吐を伴うような持続的な激しい腹痛等）を説明し、症状が見られた場合は使用を中止し、医師の診断を受けるよう指導してください。

バイエッタ皮下注（エキセナチド 1 日 2 回投与製剤）では、非常にまれですが、海外で壊死性又は出血性膵炎あるいは死亡に至るなどの致命的な経過をたどった症例が報告されています。

急性膵炎の発現症例、診断基準・重症度判定基準、急性膵炎治療などについては、後述の解説を参照してください（「4. 副作用 (1) 重大な副作用 3) 急性膵炎」の項）。

＜解説＞

本剤投与で多くみられる副作用として、悪心、嘔吐等があります。このような胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性もありうることから、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮する等、慎重に対応してください。

「4. 副作用 (1) 重大な副作用 3) 急性膵炎」の項の解説も参照してください。

2. 重要な基本的注意

(13) インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤、α-グルコシダーゼ阻害剤又はジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害剤との併用については、検討が行われていない。

(14) 低血糖を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。また、患者に対し、低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。（「重大な副作用」の項参照）

(15) 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。（「その他の注意」の項参照）

(16) 本剤の臨床試験において心拍数の増加がみられている。心拍数の増加が持続的にみられた場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(17) 本剤の自己注射にあたっては、患者に投与法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。

1) 投与法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
2) 全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
3) 添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

＜解説＞

インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤、α-グルコシダーゼ阻害剤又はジペプチジルペプチダーゼ- 4（DPP-4）阻害剤と本剤の併用については、検討が行われておりません。

＜解説＞

低血糖により集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣、昏睡等を起こすことがありますので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意してください。また、患者に対して、低血糖症状及びその対処方法について十分に説明し、低血糖症状が認められた場合、糖質を含む食品や砂糖を摂取するなどの適切な処置を行ってください。

「4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) 低血糖」の項の解説も参照してください。

＜解説＞

甲状腺に関連する症候が見られた場合には、専門医の診断を受けるよう指導してください。

「10. その他の注意 (2)」の甲状腺に関する項の解説も参照してください。

＜解説＞

心拍数の増加が認められています。本剤の臨床試験におけるベースラインから投与 26 週時までの心拍数の増加量（平均値±標準偏差）は、国内第Ⅲ相臨床試験（GWBX）では 4.46 ± 9.76 bpm、日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験（GWCK）では 3.35 ± 10.02 bpm でした。臨床的に問題となる心拍数の変動とは考えられませんが、心拍数の増加が持続的にみられた場合には患者の状態を十分に観察し、異常があった場合には適切に処置してください。

＜解説＞

本剤は患者による自己注射が可能です。そのためには、患者が自己注射方法を十分に理解し、実施することが必要となります。また、シリンジや注射針の安全な廃棄方法の指導も必要です。

自己注射に関する留意点を以下に示します。

1) 投与法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施してください。
2) 全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底してください。
3) 添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導してください。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 ジペプチジルペプチダーゼ-4阻害剤 インスリン製剤	糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特に、スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照）	血糖降下作用が増強される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血糖降下作用が増強される薬剤 β-遮断剤 サリチル酸誘導体 モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤　等	血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値モニター、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強される。

＜解説＞

これら糖尿病用薬との併用により、本剤の血糖降下作用が増強される可能性がありますので、十分にご注意ください。

＜解説＞

これら血糖降下作用を増強する薬剤との併用により、本剤の血糖降下作用が増強される可能性がありますので、十分にご注意ください。

β－遮断剤

低血糖時にはアドレナリンのβ_2受容体刺激により肝の糖新生が起こり低血糖が回復しますが、非選択性のβ遮断剤はこの回復を阻害するといわれています[11)]。さらにβ遮断剤には低血糖に対する交感神経の症状（振戦、動悸等）を不顕在化し、低血糖を遷延させる可能性があります[12)]。

サリチル酸誘導体

サリチル酸誘導体はβ細胞の糖に対する感受性の亢進やインスリン分泌の亢進により血糖降下作用を示します[13)]。

モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤

MAO 阻害剤はインスリンの分泌を促進し、糖新生を阻害します[14)]。

参考文献

11）田原保宏　他：臨床と薬物治療, 9, 2, 176-179, 1990

12）猪尾和弘：糖尿病・その素因のある患者への投薬, 68-81, 1994

13）望月恵子：この薬の多剤併用副作用, 医歯薬出版, 第 1 版, 6-11, 1996

14）仲川義人：医薬品相互作用, 医薬ジャーナル社, 第 2 版, 778-779, 1998

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血糖降下作用が減弱される薬剤 アドレナリン 副腎皮質ステロイド 甲状腺ホルモン　　等	血糖降下作用を減弱させ、血糖値が上昇してコントロール不良になることがある。 食後の血糖上昇が加わることによる影響に十分注意すること。 併用時は血糖値コントロールに注意し、血糖値モニター、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。

＜解説＞

これら血糖降下作用を減弱する薬剤との併用により、本剤の血糖降下作用が減弱される可能性がありますので、十分にご注意ください。

アドレナリン

アドレナリンは肝での糖新生を促進し、末梢での糖利用を抑制します[15)]。また、インスリン分泌抑制により血糖値を上昇させることも示唆されています[16) 17)]。

副腎皮質ステロイド

副腎皮質ステロイドは末梢組織でインスリンの作用に拮抗し、また肝での糖新生を促進することにより血糖値を上昇させます[15)]。

甲状腺ホルモン

甲状腺ホルモンは肝での糖新生を亢進させる可能性があります[18)]。

参考文献

15）橋本俊彦：看護のための最新医学講座, 8 糖尿病と合併症, 中山書店, 第 1 版, 14-22, 2001

16）Weber, G. et al., SOUTH AFRICAN MEDICAL JOURNAL, 474-475, 1967

17）DIABETES, NUTRITION AND METABOLISM, 2, 1, 75-93, 1989

18）横山直方：日本臨床,増刊 糖尿病 下巻, 659, 1991

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	バイエッタ皮下注においてワルファリンの t_{max} が約 2 時間遅延したとの報告がある。(「薬物動態」の項参照) ときに出血をともなう INR 増加が報告されている。	エキセナチドの胃内容物排出遅延作用による。

＜解説＞

バイエッタ皮下注（エキセナチド 1 日 2 回投与製剤）とワルファリンとの相互作用試験（GWAC）において、バイエッタ皮下注の胃内容物排出遅延作用により、ワルファリンの t_{max} が約 2 時間遅延しました。相互作用試験ではプロトロンビン時間国際標準比（INR）に影響はありませんでした [19)] が、海外市販後の自発報告において、ワルファリンとの併用により INR の増加が報告され、出血を伴った事例も認められました。（表 3）

外国人 2 型糖尿病患者を対象とした本剤とバイエッタ皮下注の胃内容物排出速度に対する作用を比較した結果、本剤の胃内容物排出速度に対する作用が、バイエッタ皮下注に比べて小さいものの、認められました。本剤とワルファリンを併用する場合には注意が必要です。

表 3：バイエッタ皮下注とワルファリンカリウムとの相互作用に関する症例報告（外国症例）

性 年齢	使用理由 （合併症）	投与量	経過等	
女性 60 歳代	インスリン非依存性糖尿病 （肺塞栓症） （血圧異常）	5μg×2/日 ↓ 約 1 ヵ月後 10μg×2/日 に増量	投与開始	バイエッタ皮下注を 5 μg×2/日にて投与開始。 併用薬の中にワルファリンカリウム有（詳細投与情報不明）。
			・22 日目	グリベンクラミド/メトホルミン塩酸塩合剤投与が中止された。
			・30 日目	(約 1 ヵ月後)10 μg×2/日にて増量投与。
			・32 日目	黒色タール便を発現。
			・44 日目	患者来院。低血圧、蒼白、頻脈（約 130～140/分）を発現し、貧血と診断。入院し、輸血 2 単位、パントプラゾールを投与。心房細動を発症。診断テストの結果、INR：6.7、Hb：7.1 g/dL を認めた。低血圧に対しては、輸液、ワルファリンカリウムに対するレスキューとしてビタミン K（経口剤）を投与。1.5 単位の輸血後、患者の脈が正常洞調律に戻った。
			・45 日目	INR が 3.1 に低下及びヘモグロビン値が 9.3 g/dL に上昇。血便が持続していたため、輸血 2 単位を投与。心房細動を発症。心拍数 137/分、血圧 199/66 mmHg。ジルチアゼム塩酸塩が非経口的に投与された。 食道・胃・十二指腸鏡検査、結腸検査で異常所見なし。ジルチアゼム塩酸塩が徐々に減量された後中止された。ジルチアゼム塩酸塩は経口薬にて投与継続された。血糖上昇が見られたため、グリベンクラミド/メトホルミン塩酸塩合剤が再開された。
			・47 日目	カリウム値：3.3 。直腸検査の前処置によるものと判断された。輸血 4 単位施行後、Hb 及び HCT 値安定。心房細動を発現していた経過を考慮し、エノキサパリンナトリウム及びワルファリンカリウムの投与が再開された。
			・48 日目	気分不快なし。バイタルサインは安定していたが、心電図では心室性期外収縮及び心房性期外収縮が認められた。INR が 1.1 に低下。Hb：12.9 g/dL、カリウム値：3.4。INR が安定するまでエノキサパリンナトリウムの投与を継続するという治療方針に準じ、エノキサパリンナトリウム及びワルファリンカリウムの投与が行われた。
			・49 日目	バイエッタ皮下注の投与が中止された。
			・日数不明	患者の状態が安定し、退院。退院時処方薬として、入院時に服用中であったジルチアゼム塩酸塩、カリウムが追加された。
併用薬：ワルファリンカリウム、トコフェロールニコチン酸エステル、ピオグリタゾン塩酸塩、グリベンクラミド/メトホルミン塩酸塩合剤、ビタミン剤、クロニジン塩酸塩、カルシウム剤、アムロジピンベシル酸塩				

参考文献

19）Soon, D. et al., J Clin Pharmacol, 46, 10, 1179-1187, 2006

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HMG-CoA 還元酵素阻害剤	バイエッタ皮下注においてロバスタチン（国内未承認）の AUC が 40%、C_{max} が 28%低下し、t_{max} が 4 時間遅延したとの報告がある。（「薬物動態」の項参照）	エキセナチドの胃内容物排出遅延作用による。

4. 副作用

日本人及びアジア人を対象とした第Ⅲ相臨床試験［スルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤及びチアゾリジン系薬剤（各薬剤単独療法又は併用療法を含む）］において、安全性評価対象 818 例（うち日本人患者 556 例）中 426 例（52.1%）に副作用が認められ、主なものは、注射部位硬結 161 例（19.7 %）、悪心 104 例（12.7%）、嘔吐 62 例（7.6%）、注射部位そう痒感 55 例（6.7%）、便秘 49 例（6.0%）、下痢 43 例（5.3%）等であった。（承認時）

＜解説＞

バイエッタ皮下注（エキセナチド 1 日 2 回投与製剤）とロバスタチンとの相互作用試験（GWAG）において、バイエッタ皮下注の胃内容物排出遅延作用により、ロバスタチンの AUC が 40%、C_{max} が 28%低下し、t_{max} が 4 時間遅延しました [20)] 。このことから、HMG-CoA 還元酵素阻害剤の効果が減弱する可能性が考えられます。

外国人 2 型糖尿病患者を対象とした本剤とバイエッタ皮下注の胃内容物排出速度に対する作用を比較した結果、本剤の胃内容物排出速度に対する作用が、バイエッタ皮下注に比べて小さいものの、認められました。本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤を併用する場合には注意が必要です。

参考文献

20）Kothare, P.A. et al., Int J Clin Pharmacol Ther, 45, 2, 114-120, 2007

＜解説＞

承認時までの日本人及びアジア人を対象とした第Ⅲ相臨床試験［国内及び日本を含むアジア地域で実施した第Ⅲ相臨床試験（GWBX、GWCK）］［スルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤及びチアゾリジン系薬剤（各薬剤単独療法又は併用療法を含む）］において、本剤 2 mg を週 1 回投与した安全性評価対象 818 例（うち日本人患者 556 例）中 426 例（52.1%）に認められた副作用（臨床検査異常を含む）を表 4 に示します。主な副作用は、注射部位硬結及び硬結 161 例（19.7%）、悪心 104 例（12.7%）、嘔吐 62 例（7.6%）、注射部位そう痒感 55 例（6.7%）、便秘 49 例（6.0%）、下痢 43 例（5.3%）等でした。

表 4：国内第Ⅲ相臨床試験（GWBX）及び日本を含むアジア地域で実施した第Ⅲ相臨床試験（GWCK）における副作用（臨床検査値異常を含む）の発現頻度

安全性評価対象症例数	818 例（うち日本人患者 556 例）		
副作用等の種類（MedDRA ver 14.0）	国内（例数）	外国（例数）	合計例数（%）
感染症および寄生虫症			
胃腸炎	0	1	1 (0.12%)
結核	0	1	1 (0.12%)
細菌性肺炎	0	1	1 (0.12%)
膿瘍	0	1	1 (0.12%)
皮下組織膿瘍	1	0	1 (0.12%)
鼻咽頭炎	1	0	1 (0.12%)
鼻硬腫	0	2	2 (0.24%)
蜂巣炎	0	1	1 (0.12%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			
下咽頭癌	1	0	1 (0.12%)
甲状腺癌	3	0	3 (0.37%)
子宮平滑筋腫	1	0	1 (0.12%)
前立腺癌	1	0	1 (0.12%)
血液およびリンパ系障害			
鉄欠乏性貧血	1	0	1 (0.12%)
汎血球減少症	1	0	1 (0.12%)
免疫系障害			
過敏症	1	0	1 (0.12%)
代謝および栄養障害			
高アミラーゼ血症	0	1	1 (0.12%)
高リパーゼ血症	0	6	6 (0.73%)
高脂血症	0	4	4 (0.49%)
食欲減退	32	10	42 (5.13%)
食欲亢進	1	0	1 (0.12%)
鉄欠乏	1	0	1 (0.12%)
精神障害			
不眠症	1	0	1 (0.12%)
無感情	1	0	1 (0.12%)
神経系障害			
意識消失	1	0	1 (0.12%)
傾眠	2	0	2 (0.24%)
体位性めまい	1	0	1 (0.12%)
頭痛	4	1	5 (0.61%)
浮動性めまい	4	6	10 (1.22%)
味覚異常	3	0	3 (0.37%)
眼障害			
糖尿病網膜症	4	0	4 (0.49%)
心臓障害			
動悸	2	0	2 (0.24%)
頻脈	1	0	1 (0.12%)
血管障害			
ほてり	1	0	1 (0.12%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
しゃっくり	0	1	1 (0.12%)
口腔咽頭痛	1	0	1 (0.12%)

安全性評価対象症例数	818 例（うち日本人患者 556 例）		
副作用等の種類（MedDRA ver 14.0）	国内（例数）	外国（例数）	合計例数（%）
低酸素症	1	0	1 (0.12%)
発声障害	1	0	1 (0.12%)
胃腸障害			
びらん性胃炎	1	0	1 (0.12%)
悪心	82	22	104 (12.71%)
異常便	0	1	1 (0.12%)
胃ポリープ	2	0	2 (0.24%)
胃炎	4	1	5 (0.61%)
胃拡張	0	1	1 (0.12%)
胃酸過多	0	6	6 (0.73%)
胃腸障害	1	0	1 (0.12%)
胃排出不全	2	0	2 (0.24%)
萎縮性胃炎	2	0	2 (0.24%)
下痢	27	16	43 (5.26%)
過敏性腸症候群	1	0	1 (0.12%)
逆流性食道炎	5	1	6 (0.73%)
急性膵炎	0	1	1 (0.12%)
鼓腸	1	2	3 (0.37%)
消化不良	12	1	13 (1.59%)
上腹部痛	6	1	7 (0.86%)
心窩部不快感	1	0	1 (0.12%)
排便障害	1	0	1 (0.12%)
腹痛	1	4	5 (0.61%)
腹部不快感	16	1	17 (2.08%)
腹部膨満	7	7	14 (1.71%)
便秘	45	4	49 (5.99%)
裂孔ヘルニア	1	0	1 (0.12%)
嘔吐	46	16	62 (7.58%)
膵炎	1	0	1 (0.12%)
肝胆道系障害			
胆石症	1	0	1 (0.12%)
胆嚢ポリープ	2	0	2 (0.24%)
皮膚および皮下組織障害			
そう痒症	1	4	5 (0.61%)
顔面感覚鈍麻	1	0	1 (0.12%)
紅斑	0	1	1 (0.12%)
湿疹	2	1	3 (0.37%)
接触性皮膚炎	1	1	2 (0.24%)
多汗症	0	1	1 (0.12%)
脱毛症	3	0	3 (0.37%)
発疹	4	3	7 (0.86%)
斑状出血	0	1	1 (0.12%)
皮下結節	0	2	2 (0.24%)
皮膚硬結	0	1	1 (0.12%)

表 4：国内第Ⅲ相臨床試験（GWBX）及び日本を含むアジア地域で実施した第Ⅲ相臨床試験（GWCK）における副作用（臨床検査値異常を含む）の発現頻度

安全性評価対象症例数	818 例（うち日本人患者 556 例）		
副作用等の種類（MedDRA ver 14.0）	国内（例数）	外国（例数）	合計例数（%）
皮膚および皮下組織障害			
皮膚腫瘤	0	1	1 （0.12%）
蕁麻疹	3	0	3 （0.37%）
腎および尿路障害			
腎嚢胞	2	0	2 （0.24%）
生殖系および乳房障害			
男性性機能不全	1	0	1 （0.12%）
一般・全身障害および投与部位の状態			
異常感	1	0	1 （0.12%）
異物感	0	1	1 （0.12%）
胸痛	2	0	2 （0.24%）
胸部不快感	1	0	1 （0.12%）
空腹	1	0	1 （0.12%）
倦怠感	3	0	3 （0.37%）
口渇	1	0	1 （0.12%）
硬結*	0	2	2 （0.24%）
早期満腹	2	0	2 （0.24%）
注射部位そう痒感	43	12	55 （6.72%）
注射部位炎症	1	0	1 （0.12%）
注射部位結節	2	17	19 （2.32%）
注射部位血腫	1	1	2 （0.24%）
注射部位硬結	151	8	159 （19.44%）
注射部位紅斑	23	1	24 （2.93%）
注射部位刺激感	1	0	1 （0.12%）
注射部位腫脹	1	2	3 （0.37%）
注射部位出血	1	0	1 （0.12%）
注射部位反応	5	0	5 （0.61%）
注射部位変色	1	0	1 （0.12%）
注射部位疼痛	4	0	4 （0.49%）
注射部位瘢痕	1	0	1 （0.12%）
注入部位そう痒感	2	0	2 （0.24%）
注入部位硬結	3	1	4 （0.49%）
疲労	2	2	4 （0.49%）
末梢性浮腫	1	0	1 （0.12%）
無力症	0	2	2 （0.24%）
疼痛	0	1	1 （0.12%）
臨床検査			
リパーゼ異常	5	0	5 （0.61%）
リパーゼ増加	21	1	22 （2.69%）
肝機能検査異常	1	0	1 （0.12%）
血中アミラーゼ異常	3	0	3 （0.37%）
血中アミラーゼ増加	11	0	11 （1.34%）
血中カルシトニン増加	0	1	1 （0.12%）
体重減少	2	0	2 （0.24%）
体重増加	1	0	1 （0.12%）
膵酵素検査異常	1	0	1 （0.12%）
膵酵素増加	12	0	12 （1.47%）
傷害、中毒および処置合併症			
注入に伴う反応	2	0	2 （0.24%）
外科および内科処置			
デブリードマン	1	0	1 （0.12%）

* 硬結の 2 例はいずれも注射部位硬結であった。

4. 副作用

(1) 重大な副作用

1) **低血糖**：低血糖症状（脱力感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常等）を起こすことがある。低血糖症状が認められた場合、本剤あるいは併用している経口糖尿病用薬を一時的に中止するか、あるいは減量するなど慎重に投与すること。特にスルホニルウレア剤との併用により、多く発現することが報告されている。(「臨床成績」の項参照)

また、ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害剤で、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には通常ショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

＜解説＞

低血糖

本剤の投与により、低血糖症状（脱力感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常等）を起こすことがあります。低血糖症状が起こった場合には、本剤あるいは併用している経口糖尿病用薬を一時的に中止するか、あるいは減量するなど慎重に投与し、糖質を含む食品を摂取するなどの適切な処置を行ってください。

国内で実施した第Ⅲ相臨床試験（GWBX）では、本剤投与群 215 例中、21 例（9.8%）に低血糖症が認められました。日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験（GWCK）では、本剤投与群 340 例中、63 例（18.5%）に低血糖症が認められ、スルホニルウレア剤（SU 剤）を併用することにより低血糖症状が多く発現することが報告されています。（表 5）
いずれの第Ⅲ相臨床試験においても本剤投与群で第三者の手助けを必要とした低血糖症は認められませんでした。

表 5：本剤投与群における低血糖症の発現割合（SU 剤有無別）（投与 26 週時まで）
（日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験（GWCK））

SU剤併用	あり	なし	合計
n	264例	76例	340例
低血糖症	59例（22.3%）	4例（5.3%）	63例（18.5%）

なお、ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害薬で、市販後に SU 剤との併用で重篤な低血糖症を発現し、意識消失を来した症例が報告されています[21)]。低血糖症状が認められた場合、本剤あるいは併用している経口糖尿病用薬を一時的に中止、あるいは減量するなど慎重に投与し、又は糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置が必要となります。

参考文献

21）岩倉敏夫 他：糖尿病, 53, 7, 505-508, 2010

4. 副作用

(1) 重大な副作用

2) **腎不全**：腎不全が報告されているので、患者の状態を注意深く観察しながら投与すること。特に、腎障害が知られている薬剤を使用している患者又は脱水状態に至る悪心・嘔吐・下痢等の症状のある患者において、急性腎不全、慢性腎不全の悪化、クレアチニン上昇、腎機能障害があらわれ透析を必要とする例が報告されている。このような場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

＜解説＞

腎不全

代表的な副作用として腎障害が知られている薬剤を使用している患者又は脱水状態に至る悪心・嘔吐・下痢等の症状のある患者において、バイエッタ皮下注（エキセナチド 1 日 2 回投与製剤）投与時に、急性腎不全、慢性腎不全の悪化、クレアチニン上昇、腎機能障害があらわれ透析を必要とする例が海外で報告されています[22)]。（表 6）

悪心・嘔吐・下痢などの消化器系の副作用及び腎機能変化の徴候・症状について経過観察を行い、このような場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

表 6：バイエッタ皮下注の腎不全に関する症例報告（外国症例）

性 年齢	使用理由 （合併症）	投与量	経過等	
男 20 歳代 BMI：40	2 型糖尿病 （高トリグリセリド血症）	5μg×2/日 ↓ 約 1 ヵ月後 10μg×2/日 に増量	投与開始 ・1 ヵ月 ・3 ヵ月 ・5 ヵ月	バイエッタ皮下注 5 μg×2/日にて投与開始（HbA_{1c}：9%）。 バイエッタ皮下注 10 μg×2/日に増量。 良好な経過を辿った（HbA_{1c}：7.2%、クレアチニン：0.80 mg/dL）。 持続的な悪心、嘔吐（4 日間）、脱水症を経験した。 クレアチニン：13.5 mg/dL、尿素：38.9 mmol/L、K：5.2 mmol/L、pH7.3、尿中クレアチニン：150 mg/dL、尿沈渣（赤血球）：5-12 個/視野、尿酸結晶の大量発現、Na：140 mmol/L、尿中 Na：84 mmol/L、重炭酸：21 mmol/L のように腎機能に関連する検査値に異常が認められた。また、ナトリウム排泄分画（EFNA+）：4.2%、虚血性急性尿管壊死（ATN）の徴候が認められた。 バイエッタ皮下注とアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬の中止により、迅速に軽快した（24 時間以内）。クレアチニン：10.9 mg/dL、尿素：44.6 mmol/L、K：5.5 mmol/L、尿中クレアチニン：0.4 mg/dL、HbA_{1c}：5.5% その後、クレアチニンは以下のように回復した。 発現から 2 日後、クレアチニン 5.0 mg/dL 同 3 日後、クレアチニン 2.6 mg/dL 同 7 日後、クレアチニン 1.5 mg/dL
併用薬：レパグリニド、メトホルミン塩酸塩、アトルバスタチンカルシウム、微粉化フェノフィブラート、カンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド、アセチルサリチル酸				

参考文献

22）Lopez-Ruiz A. et al., Pharm Worid Sci, 32, 5, 559-561, 2010

4. 副作用

(1) 重大な副作用

3) **急性膵炎**（0.2%）：急性膵炎があらわれることがあるので、急性膵炎に特徴的な症状（嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等）に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、膵炎と診断された場合には、本剤を再投与しないこと。非常にまれであるが、壊死性又は出血性膵炎あるいは死亡に至るなどの致命的な経過をたどった症例が報告されている。

＜解説＞

急性膵炎（0.2%）

日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験（GWCK）において、本剤投与群の 1 例（外国症例）で急性膵炎が認められました。（表 7）国内第Ⅲ相臨床試験（GWBX）では、インスリングラルギンを 26 週間反復投与後に本剤に切り替え、本剤 2.0mg を週 1 回 26 週間反復投与した群において膵炎が 1 例認められました。

また、外国臨床試験（ICSD、BCB108）においても本剤投与群で急性膵炎及び膵炎各 1 例が認められました。

バイエッタ皮下注（エキセナチド 1 日 2 回投与製剤）では、非常にまれですが、海外で壊死性又は出血性膵炎あるいは死亡に至るなどの致命的な経過をたどった症例が報告されていますので、患者に対し、急性膵炎に特徴的な症状（上腹部の急性腹痛発作や圧痛、嘔吐を伴うような持続的な激しい腹痛等）を説明し、症状が見られた場合は、使用を中止し、医師の診断を受けるよう指導してください。

急性膵炎が発現した場合は、投与を中止し、本剤を再投与しないでください。

表 7:本剤の急性膵炎に関する症例報告（外国症例）

（日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験（GWCK））

性 年齢	使用理由 （合併症）	投与量	経過等	
女性 40 歳代 BMI： 27.6	2 型糖尿病 （てんかん） （高血圧症） （脂質異常症）	2.0 mg/週	投与開始 ・84 日目 ・145 日目 ・148 日目 ・155 日目 ・225 日目	ビデュリオン皮下注用を 2.0 mg/週にて投与開始。 リパーゼ高値を示すが、再検査の結果、異常なし。 リパーゼ：188 U/L を認めた。 CT スキャンを実施し、急性膵炎と診断され、本剤の投与を中止。インスリン投与（二相性イソフェンインスリンを 1 日 10-0-6 単位）を開始。 治験を中止したが、急性膵炎は回復せず。 204 日目に「空腹時血糖値：185 mg/dL、食後血糖値：289 mg/dL」を認めたが、225 日目に「空腹時血糖値：130 mg/dL、食後血糖値：148 mg/dL」まで改善。また、アミラーゼ 85 IU/L、リパーゼ 55 U/L と正常値を示し、かつ、無症候性であることから、治験責任医師により、急性膵炎は回復したと判断された。 インスリン投与は継続中。
併用薬：メトホルミン塩酸塩、メトホルミン塩酸塩/グリベンクラミド、ロスバスタチンカルシウム、フェノバルビタール、メトプロロール酒石酸塩/ヒドロクロロチアジド、ラミプリル/テルミサルタン				

<参考>

以下に日本における急性膵炎の診断基準・重症度判定基準、並びに急性膵炎治療について示します。

表 8:急性膵炎の診断基準(厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班 2008 年)

1. 上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある
2. 血中または尿中に膵酵素の上昇がある
3. 超音波、CTまたはMRIで膵に急性膵炎に伴う異常所見がある

上記3項目中2項目以上を満たし、他の膵疾患および急性腹症を除外したものを急性膵炎と診断する。
ただし、慢性膵炎の急性増悪は急性膵炎に含める。

注:膵酵素は膵特異性の高いもの(膵アミラーゼ、リパーゼなど)を測定することが望ましい。

表 9:急性膵炎重症度判定基準(厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班 2008 年)

予後因子
1. BE≦-3 mEqまたはショック
2. PaO2≦60 mmHg(room air)または呼吸不全
3. BUN≧40 mg/dL(またはCr≧2.0 mg/dL)
   または乏尿
4. LDH≧基準値上限の2倍
5. 血小板≦10万/mm³
6. 総Ca値≦7.5 mg/dL
7. CRP≧15 mg/dL
8. SIRS診断基準における陽性項目数≧3
9. 年齢≧70歳

臨床徴候は以下の基準とする
ショック :収縮期血圧が80 mmHg以下
呼吸不全 :人工呼吸を必要とするもの
乏尿 :輸液後も一日尿量が400 mL以下であるもの

SIRS診断基準項目:
(1) 体温＞38℃あるいは＜36℃
(2) 脈拍＞90回/分
(3) 呼吸数＞20回/分あるいはPaCO2＜32 torr
(4) 白血球数＞12,000/mm³か＜4,000 mm³ または
   10%幼若球出現

造影CTによるCT Grade分類
1.炎症の膵外進展度

前腎傍腔	0点
結腸間膜根部	1点
腎下極以遠	2点

2.膵の造影不良域
膵を便宜的に3つの区域(膵頭部、膵体部、膵尾部)に分け、判定する。

各区域に限局している場合、または膵の周辺のみの場合	0点
2つの区域にかかる場合	1点
2つの区域全体をしめる、またはそれ以上の場合	2点

1、2のスコア合計　1点以上 : Grade 1
2点 : Grade 2
3点以上 : Grade 3

判定:原則として発症後48時間以内に判定する。
予後因子は各1点とする。スコア2点以下は軽症、3点以上を重症とする。
また、造影CT Grade2以上を、予後因子スコアにかかわらず重症とする。

表 10：急性膵炎治療（急性膵炎ガイドライン 2010 改訂出版委員会 2009）

全身管理と膵の安静	絶食、輸液（中心静脈栄養を含む）または経鼻胃管、ヒスタミン H_2 受容体拮抗薬、酢酸オクテレオチド、抗コリン薬等
疼痛対策	鎮痛剤
感染対策	抗生物質、選択的消化管除菌
蛋白分解酵素の抑制	蛋白分解酵素阻害薬
胆石性急性膵炎緊急治療	胆管炎、胆道通過障害がある場合、緊急 ERCP/ES による総胆管結石の除去や、総胆管ドレナージ
胆石性急性膵炎待機的治療	胆石性膵炎例沈静化後の同一入院期間内あるいは退院後症状軽快後速やかに胆嚢摘出術、腹腔鏡下胆嚢摘出術
壊死性膵炎	Fine needle aspiration による感染性壊死性膵炎の確定診断の後、膵壊死部摘除術
膵膿瘍	経皮的ドレナージ、外科的ドレナージ
膵仮性膿胞	経皮的ドレナージ、内視鏡的ドレナージ、外科的ドレナージ

4. 副作用

(1) 重大な副作用

4) **アナフィラキシー反応、血管浮腫**：アナフィラキシー反応、血管浮腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) **腸閉塞**：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

＜解説＞

アナフィラキシー反応、血管浮腫があらわれることがあります。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

国内第Ⅲ相臨床試験（GWBX）及び日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験（GWCK）の成績、CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）及び他の糖尿病薬の添付文書の記載を参考に設定しました。

呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹等を伴うアナフィラキシー反応や血管浮腫があらわれた場合は、本剤を中止し適切な処置を行ってください。

なお、承認時までの国内臨床試験において認められた副作用のうち、アナフィラキシー反応及び血管浮腫の報告はありませんでした。

＜解説＞

ジペプチジルペプチダーゼ- 4（DPP-4）阻害薬、グルカゴン様ペプチド- 1（GLP-1）受容体作動薬で治療された患者で、腸閉塞が報告されています。

4. 副作用

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明*
精神神経系		浮動性めまい	頭痛、味覚異常、傾眠	
消化器	悪心、下痢、嘔吐、便秘、食欲減退	消化不良、腹部不快感、腹部膨満	鼓腸、腹痛、逆流性食道炎、上腹部痛、胃炎	おくび
肝臓			肝機能異常	
腎臓				血中クレアチニン増加
代謝異常			体重減少	脱水
皮膚			発疹、そう痒症、紅斑、脱毛症、蕁麻疹	全身性そう痒症、斑状皮疹、丘疹
注射部位	注射部位硬結、注射部位そう痒感	注射部位結節注)、注射部位紅斑	注射部位疼痛	注射部位発疹、その他の注射部位反応
その他			疲労	

* ：エキセナチドにおける外国での市販後報告による

注）注射部位結節の発現は重合体マイクロスフェア（*d,l*-ラクチド・グリコリド共重合体）製剤による特徴として知られている。外国での臨床試験における報告では、ほとんどの結節は無症候性であり、投与の中止に至らず、4～8 週間で改善した。

＜解説＞

国内第Ⅲ相臨床試験（GWBX）及び日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験（GWCK）の成績及びCCDS (Company Core Data Sheet：企業中核データシート)の欄を参考に設定しました。なお、外国におけるエキセナチドの市販後報告による事象については、頻度不明に記載しました。
また、CCDS に記載されている注射部位結節に関連する注意事項を記載しました。

以下に、本剤でよくみられる副作用の悪心、嘔吐及び注射部位反応について解説します。

悪心

国内第Ⅲ相臨床試験（GWBX）の本剤投与群の因果関係が否定できない悪心の発現割合は、11.2%（24例）でした。また、日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験（GWCK）の因果関係が否定できない悪心の発現割合は本剤投与群では 9.1%（31 例）、バイエッタ皮下注（エキセナチド 1 日 2 回投与製剤）投与群では 23.7%（80 例）と本剤投与群の方が低くなりました。両試験で認められた悪心の重症度は、大部分が軽度又は中等度でした。
日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験における悪心の発現例数は、いずれの投与時期においても本剤投与群がバイエッタ皮下注投与群と比べて少なくなりました。（図 5） また、本剤投与群の投与時期ごとの発現例数には大きな差はありませんでした。

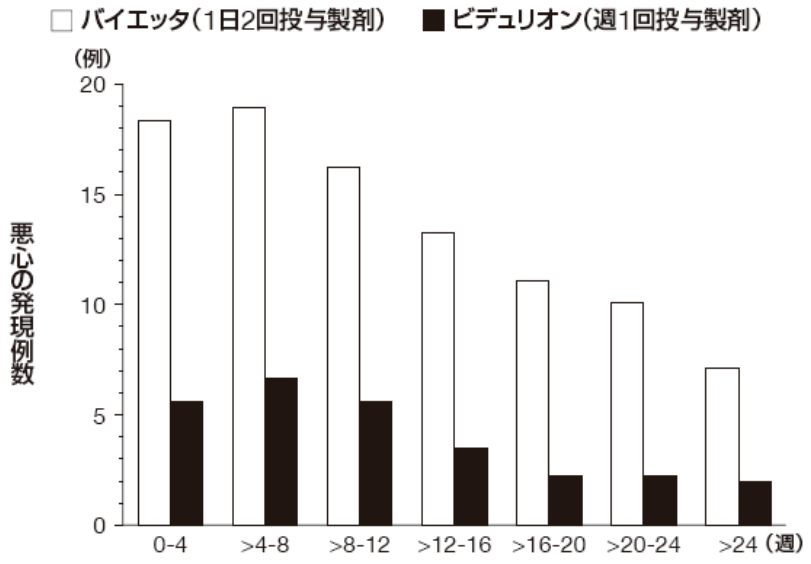

図 5:投与時期ごとの悪心の発現例数（日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験（GWCK））
（Intent To Treat 集団）

嘔吐

国内第Ⅲ相臨床試験（GWBX）の因果関係が否定できない嘔吐の発現割合は、本剤投与群で 6.5%（14 例）であり、投与時期ごとの嘔吐の発現割合は、投与 12 週時から 20 週時にかけて高くなりました。（図 6） また、日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験（GWCK）の因果関係が否定できない嘔吐の発現割合は、本剤投与群では 7.1%（24 例）、バイエッタ皮下注（エキセナチド 1 日 2 回投与製剤）投与群では 9.8%（33 例）と本剤投与群の方が低くなりました。両試験で認められた嘔吐の重症度は、大部分が軽度又は中等度でした。

日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験の本剤投与群での嘔吐の発現例数は、いずれの投与時期においても本剤投与群がバイエッタ皮下注投与群と比べて少なくなりました。（図 7）

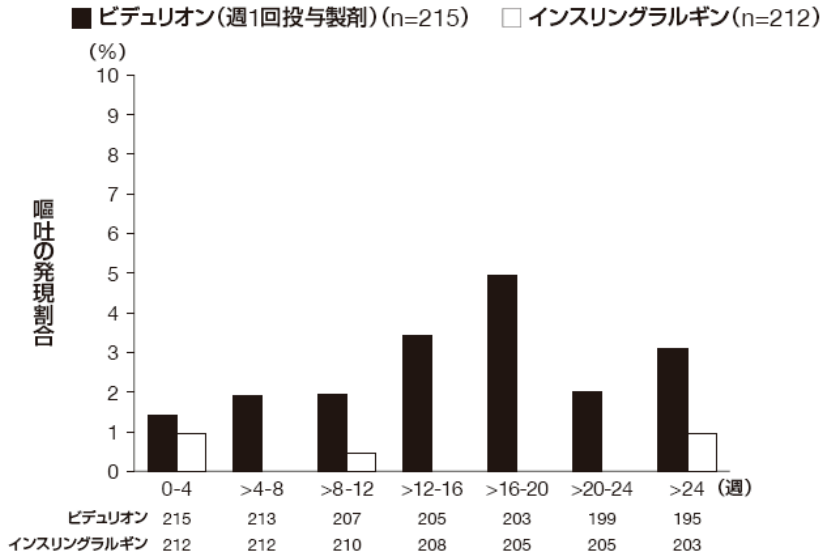

図 6：投与時期ごとの嘔吐の発現割合（国内第Ⅲ相臨床試験（GWBX））
（Full Analysis Set）

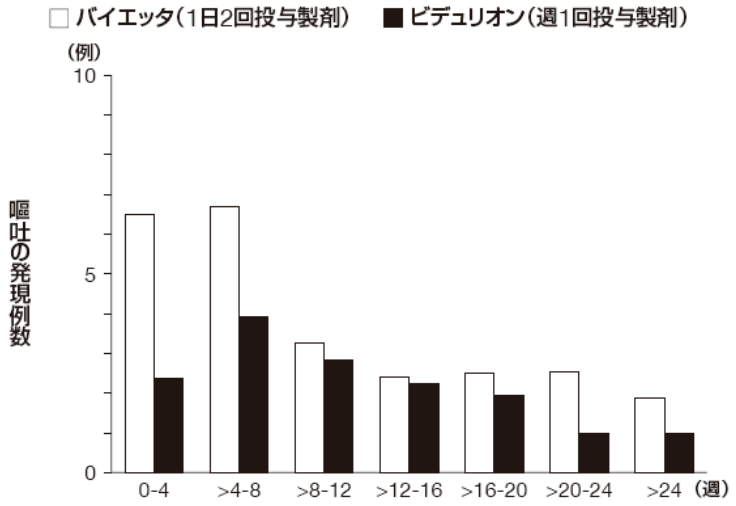

図 7：投与時期ごとの嘔吐の発現例数（日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験（GWCK））
（Intent To Treat 集団）

注射部位反応

注射部位に形成される小さな無症候性の皮下結節は、ポリ乳酸・グリコール酸共重合体（PLG）を基剤とする持続性製剤では多く認められるものです[23)]。本剤は、生分解性のPLGでエキセナチドをマイクロスフェア化しているため、本剤も同様に注射部位反応のリスクを有します。

国内及び日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験（GWBX、GWCK）において、本剤で多く認められた注射部位関連事象は、注射部位硬結及び注射部位そう痒感でした。しかし、いずれの試験でも重症度は軽度又は中等度で、試験中止につながる症例は限られていました。（表 11）

日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験（GWCK）では、注射部位関連事象の発現例数は、いずれの時期においてもバイエッタ皮下注（エキセナチド 1 日 2 回投与製剤）投与群と比較して本剤投与群で多くなりました。（図 8）

表 11：本剤の注射部位関連事象の発現割合

	国内第Ⅲ相臨床試験（GWBX） （N=215）		日本を含むアジア地域での 第Ⅲ相臨床試験（GWCK） （N=340）	
	症例数	うち試験中止に至った症例数	症例数	うち試験中止に至った症例数
	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
注射部位硬結*	76（35.3）	1（0.5）	35（10.3）	1（0.3）
注射部位そう痒感	14（6.5）	1（0.5）	19（5.6）	1（0.3）

* GWBX 試験は、硬結を含む。

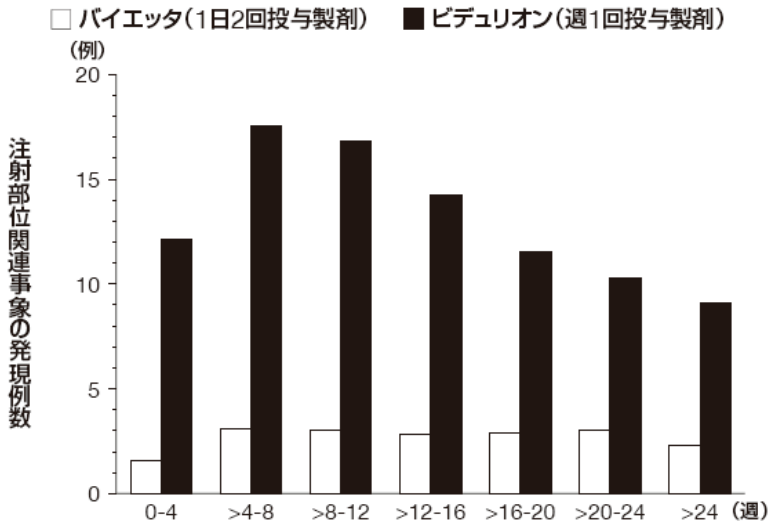

図 8：投与時期ごとの注射部位関連事象の発現例数（日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験（GWCK））

（Intent To Treat 集団）

参考文献

23） Yamaguchi K, et al., J Control Release, 24, 81-93, 1993

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。（十分な使用経験がない。）（「薬物動態」の項参照）

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。

［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験では、妊娠ウサギにエキセナチド 22 μg/kg/日（ヒトに本剤の 2 mg を 1 週間に 1 回皮下投与した場合の血漿中曝露量の 49.5 倍）以上又は妊娠マウスにエキセナチド 68 μg/kg/日（ヒトに本剤の 2 mg を 1 週間に 1 回皮下投与した場合の血漿中曝露量の 5.4 倍）以上を皮下投与した場合に、母動物の体重減少及び摂餌量低下に起因した胎児の発育遅延（ウサギ）、胎児骨格への影響並びに胎児と新生児の発育遅延（マウス）が報告されている。また、妊娠ラットに本剤 0.3 mg/kg（ヒトに本剤の 2 mg を 1 週間に 1 回皮下投与した場合の血漿中曝露量の 1.7 倍）以上を 3 日に 1 回皮下投与した場合、胎児の体重低下が認められたが、3 mg/kg（ヒトに本剤の 2 mg を 1 週間に 1 回皮下投与した場合の血漿中曝露量の 10.9 倍）まで催奇形性は認められなかった。］

＜解説＞

一般に高齢者では生理機能が低下していることから、高齢者に対する一般的注意として設定しました。

バイエッタ皮下注（エキセナチド 1 日 2 回投与製剤）の外国における 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験（GWCC）において、高齢者（15 例、75～85 歳、CL_{CR}=30～80 mL/min）にバイエッタ皮下注 5 又は 10 μg を単回皮下投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、非高齢者（15 例、45～65 歳、CL_{CR}≥50 mL/min）に比べそれぞれ 12%及び 41%増加しましたが、統計学的に有意な差は認められませんでした[24)]。しかし、一般的に高齢者は生理機能が低下しており、高齢者糖尿病の治療にあたっては注意が必要です。

参考文献

24）Linnebjerg H, et al., Int J Clin Pharmacol Ther, 49, 2, 99-108, 2011

＜解説＞

妊婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、妊婦に対する安全性は確立していないことから設定しました。

動物実験において、エキセナチドの大量投与により、母動物の体重減少及び摂餌量低下に起因した胎児の発育遅延（ウサギ）、胎児骨格への影響並びに胎児と新生児の発育遅延（マウス）が報告されています。また、妊娠ラットに、本剤（0.3、1.0、3.0 mg/kg/回、3 日に 1 回投与）を投与した場合、薬理作用に関連した母動物の摂餌量減少に起因する体重減少、及び用量依存的な胎児体重の低下が全投与群に認められ、3.0 mg/kg/回で環椎の骨化遅延（発育遅延）が観察されたが、投与に関連した催奇形性は認められませんでした。

このことから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましいと考えられます。

	分類
FDA：Pregnancy Category	C（2012 年 1 月）
オーストラリアの分類 （An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）	C（2012 年 11 月）*

* オーストラリアの分類は、エキセナチドの分類を示す。

参考：分類の概要

FDA ：Pregnancy Category

C ：Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類：（An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）

C ：Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。［動物実験（授乳マウス）では、乳汁中へ移行することが報告されている。］

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

8. 過量投与

症状：バイエッタ皮下注の外国臨床試験において 1 回 100 μg（バイエッタ皮下注の最大推奨用量の 10 倍）が投与された 2 型糖尿病患者で、重度の悪心・嘔吐及び血糖値の急激な低下が報告されている。

処置：過量投与となった場合には、症状に応じた支持療法を行うこと。

＜解説＞

授乳婦を対象とした臨床試験は実施しておらず､授乳婦における安全性は確立していないことから設定しました。

動物実験において、本剤は大量投与により授乳マウスの乳汁中に移行することが報告されています。

このことから、授乳婦に本剤を投与する場合には、授乳を中止して下さい。

＜解説＞

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、又は小児を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していないことから設定しました。

＜解説＞

バイエッタ皮下注の外国臨床試験（118 試験）において 1 回 100 μg（最大推奨用量の 10 倍）が投与された 2 型糖尿病患者 3 例が報告されています[25)]。この過量投与により、重度の悪心・嘔吐及び急激な血糖値の低下が認められました。

これら 3 例中 1 例は、重症低血糖症（最も低かった血糖値は 36 mg/dL）によりグルコースを静脈投与し、他の 2 例は、予防的にグルコースを静脈投与しました（最も低かった血糖値は、バイエッタ皮下注投与後約 1 時間でそれぞれ 68 mg/dL 及び 88 mg/dL でした）。

悪心、嘔吐などの過量投与に伴う副作用の重症度は、血漿中エキセナチド濃度と関連がありました。血漿中エキセナチド濃度が最も高いとき、副作用は最も強く、血漿中エキセナチド濃度が低下するにしたがって副作用の重症度も弱まりました。嘔吐は投与後約 10～12 時間で消失し、患者は投与後 9～13 時間以内には流動食又はクラッカーを摂取することが可能でした。バイエッタ皮下注の過量投与と関連がある他の症状（1 回以上バイエッタ皮下注を過量投与した患者に認められた症状）は、悪寒、洞性頻脈、血圧上昇、不随意の筋痙縮でした。過量投与した 3 例は合併症もなく回復し、試験を中止しました。

過量投与となった場合には、症状に応じた支持療法を行ってください。

なお、本剤の臨床試験では、日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験(GWCK)において本剤投与群で 1 例、バイエッタ皮下注（エキセナチド 1 日 2 回投与製剤）投与群で 2 例、過量投与が報告されています。過量投与により、本剤投与群の患者に、注射部位硬結、注射部位そう痒感、注射部位紅斑が、また、バイエッタ皮下注投与群の患者に、悪心、腹部不快感、便秘が認められましたが、いずれの事象も重症度は軽度又は中等度でした。

また、外国で実施した臨床試験において、1 例の患者が故意に本剤 4 mg を 1 回投与しましたが、過量投与による有害事象は認められませんでした。

参考文献

25）Calara, F. et al., Clin Ther, 27, 2, 210-215, 2005

9. 適用上の注意

(1) 投与時

1) 使用前に専用懸濁用液に濁りが無く浮遊物が無いか確認を行うこと。懸濁後、白色から白濁色になっているのを確認できたときのみ使用すること。

2) 本剤は専用懸濁用液と懸濁後すぐに投与すること。

(2) 投与方法

1) 専用懸濁用液及び注射針は付属のものを用いること。

2) 投与経路

必ず皮下投与とし、静脈内、筋肉内には投与しないこと。

3) 投与部位

腹部、大腿部又は上腕部に皮下投与すること。同一部位に繰り返し注射することは避けることが望ましい。

(3) 保存時

1) 使用前は凍結を避け、2～8℃の冷蔵で遮光保存すること。

2) 冷蔵から取出し室温で保存した場合、4 週間以内に使用すること。なお、その際には、遮光にて保存し、また、30℃を超える場所で保存しないこと。

＜解説＞

(1) 投与時

1) 使用前に専用懸濁用液に濁りが無く浮遊物が無いか確認してください。懸濁後、白色から白濁色になったことが確認できたときのみ使用してください。
2) 本剤は専用懸濁用液と懸濁後すぐに投与してください。

(2) 投与方法

1) 専用懸濁用液及び注射針は付属のものを用いてください。
2) 必ず皮下投与で行ってください。本剤の静脈内又は筋肉内投与時の安全性又は有効性は確立していません。
3) 皮下注射を行う部位は、皮下脂肪の多い部位である腹部、大腿部又は上腕部が適切です。注射部位を決めた上で、注射場所を毎回変更して行うようにしてください。

(3) 保存時

1) 使用前は凍結を避け、2～8℃の冷蔵で遮光保存してください。
2) 冷蔵から取出し室温で保存した場合、4 週間以内に使用してください。
その際、遮光下に保存し、30℃を超える場所には保存しないでください。

10. その他の注意

(1) エキセナチド量として0.3、1.0、3.0 mg/kg/回の用量で本剤を2 週に1 回投与したがん原性試験において、全投与群のラットで甲状腺C細胞腫瘍（腺腫及びC細胞癌の合計）の発生頻度が増加した（ヒトに本剤の2 mg を週1回投与した場合の血漿中曝露量の1.1～16.2倍に相当）。

＜解説＞

エキセナチドのマウス及びラットのがん原性試験では、18、70、250 µg/kg/日（本剤投与時のヒト曝露量と比較しマウスで2.9、6.7、22.7倍、ラットで1.2、5.6、30.8倍に相当する用量）のエキセナチドを2年間にわたり1日1回皮下投与したところ、250 µg/kg/日群の雌ラットで甲状腺C細胞腺腫の発生率の増加が認められましたが、同群において甲状腺C細胞腺腫の甲状腺C細胞癌への進行は認められませんでした。また、雄ラット及び雌雄マウスでは甲状腺C細胞腺腫の増加は認められませんでした。

本剤のがん原性試験はラットを用いて実施しました。0.3、1.0、3.0 mg/kg/回の用量でラットに本剤を2年間にわたり2週に1回皮下投与した結果、甲状腺C細胞腺腫の発生率の有意な増加が、雌の全投与群及び雄の1.0 mg及び3.0 mg/kg群で認められました。甲状腺C細胞癌については、雌の高用量群のみで有意な発生頻度の増加（6%）が認められました。

国内及び日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験（GWBX、GWCK）で、本剤が投与された症例において、甲状腺癌が3例報告されました。甲状腺癌は長時間作用型GLP-1受容体作動薬において懸念されている事象であるため、これら国内症例3例の詳細を以下に示します。（表12、表13及び表14）

これらの症例はいずれも甲状腺乳頭癌であることが判明しており、長時間作用型GLP-1受容体作動薬において懸念されている甲状腺C細胞に起因する甲状腺髄様癌と異なります。また、本剤と因果関係が否定できないとされている2例（表13及び表14）のうち1例（表13）は、臨床試験開始前より甲状腺癌の存在の可能性が否定できない症例であり、本剤との因果関係については低いと考えます。

表12:甲状腺腫瘍に関する症例報告(国内症例1)

(バイエッタ皮下注から本剤に切り替え)

性 年齢	使用理由 (合併症)	投与量	経過等	
女性 60 歳代 BMI： 27.7	2 型糖尿病 (脂質異常症) (高血圧症) (頚椎症性神経根症)	バイエッタ皮下注 5μg×2/日 ↓ 投与開始約 1 ヵ月後 バイエッタ皮下注 10 μg×2/日に増量 ↓ 投与開始約 6 ヵ月後 ビデュリオン皮下注用の投与開始(2.0 mg/週)。本投与のみで終了となる。	投与開始 約 2 ヵ月前 ・投与開始 ・10 日目 ・28 日目 ・100 日目 ・149 日目 ・181 日目 ・182 日目 ・192 日目 ・197 日目 ・217 日目 ・366 日目 ・450 日目	院内検査結果 : TSH : 1.24 μIU/mL、FT4 : 1.4 ng/dL、TgAb : 0.3 U/mL、CA19-9 : 19U/mL、CEA : 2.0 ng/mL バイエッタ皮下注を 5 μg×2/日にて、投与開始。 院内検査結果：カルシトニン 24 pg/mL 便秘発現。 バイエッタ皮下注 を 1 回 10 μg へ増量、嘔気発現。 院内検査結果：PTH：49.9 pg/mL、カルシトニン：23 pg/mL、サイログロブリン：46.7 ng/mL、FT4：1.1 ng/dL、FT3：2.7 pg/mL、抗 TSH レセプター抗体：1.0 IU/L 未満、抗 TPO 抗体：0.3 U/mL 以下 甲状腺超音波検査を実施。 バイエッタ皮下注の最終投与。 ビデュリオン皮下注用の投与開始(初回投与のみにて終了)。院内検査結果：カルシトニン：29 pg/mL、サイログロブリン：44.4 ng/mL、FT4：1.0 ng/dL、FT3：2.5 pg/mL、TgAb：0.3 U/mL、抗 TPO 抗体：0.3 U/mL 以下 148 日目に実施した甲状腺超音波検査の結果を受け、今後精査を行うために治験中止。 エコー所見：甲状腺右葉峡部周辺 3 ヵ所に 5 mm 大程度の腫瘍あり。 他院にて甲状腺生検(甲状腺穿刺吸引)を実施 病理診断の結果を入手。結果は、細胞数が少なく判定は困難であったが、細胞診では ClassⅢb の Papillary Carcinoma suspect と診断され、臨床的には甲状腺癌が疑われた。甲状腺腫瘍は重篤な有害事象と判定された。 他院にて甲状腺微小乳頭癌切除術を実施。 甲状腺右葉切除術(甲状腺亜全摘)を実施。術後病理学検討の結果、甲状腺乳頭癌と判明。TNM 分類は、pT4aN0Mx、腺内転移と副甲状腺浸潤が認められた。 転帰　回復。

表13:本剤の甲状腺腫瘍に関する症例報告(国内症例2)

性 年齢	使用理由 (合併症)	投与量	経過等	
女性 30 歳代 BMI： 30.7	2 型糖尿病 (甲状腺腫) (胆石症) (腰椎神経根炎症)	インスリングラルギン(Ins) 4 単位/日 ↓ 16 日目 6 単位/日に増量 ↓ 141 日目 8 単位/日に増量 ↓ 182 日目 Ins 投与終了 ↓ 184 日目 ビデュリオン皮下注用投与開始 (2.0 mg/週) ↓ 346 日目 ビデュリオン皮下注用最終投与	Ins 投与開始 約 7 ヵ月前 ・Ins 投与開始 ・16 日目 ・96 日目 ・141 日目 ・182 日目 ・184 日目 ・315 日目 ・345 日目 ・346 日目 ・355 日目 ・386 日目	甲状腺超音波検査：甲状腺腫を確認。臨床的に問題となる事象なし。 インスリングラルギン(Ins)4 単位を 1 日 1 回(就寝前)投与開始。 Ins を 6 単位に増量。 甲状腺超音波検査：甲状腺腫を確認。Ins 投与開始約 7 ヵ月前のデータと比較し臨床的に問題となる事象なし。 Ins を 8 単位に増量。 Ins の投与終了。 ビデュリオン皮下注用の投与開始。 甲状腺超音波検査：甲状腺腫再確認(腫瘍の大きさも同様)。この時点で Papillary Carcinoma の可能性は否定できなかった。しかし投与開始約 7 ヵ月前、投与開始 95 日目のデータと比較し臨床的に問題となる事象なし。 腹部超音波検査：胆嚢に結石を確認。 有害事象発現前のビデュリオン皮下注用最終投与。 胆石と診断された。臨床的に問題となる事象と判断され、治験中止が判断された。 甲状腺の精査目的にて他院を受診し、精査を実施。甲状腺乳頭癌と診断された。甲状腺乳頭癌は未回復。 約 4 ヵ月後に手術を予定。

表14:本剤の甲状腺腫瘍に関する症例報告(国内症例3)

性 年齢	使用理由 (合併症)	投与量	経過等	
女性 30 歳代 BMI： 33.3	2 型糖尿病 (糖尿病性腎症) (痔核) (花粉症) (右腎萎縮) (脂肪肝) (鼻咽頭炎)	インスリングラルギン(Ins) 4 単位/日 ↓ 15 日目 6 単位/日に増量 ↓ 22 日目 8 単位/日に増量 ↓ 181 日目 Ins 投与終了 ↓ 183 日目 ビデュリオン皮下注用投与開始 (2.0 mg/週) ↓ 359 日目 ビデュリオン皮下注用最終投与	・Ins 投与開始 ・15 日目 ・22 日目 ・181 日目 ・183 日目 ・359 日目 ・436 日目 ・455 日目 ・472 日目	インスリングラルギン(Ins)4 単位/日を就寝前に投与開始。 Ins を 6 単位/日に増量。 Ins を 8 単位/日に増量。 Ins の投与終了。 ビデュリオン皮下注用の投与開始。 ビデュリオン皮下注用の投与終了。 後観察期間終了。甲状腺超音波検査を実施し、7.5×6.3×9.0mm の腫瘍が認められた。 甲状腺の精査目的にて他院を受診。 精査の結果、甲状腺微小乳頭癌であることが判明。転帰　未回復。

10. その他の注意

(2) 甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症2型の家族歴のある患者に対する、本剤の安全性は確立していない。

(3) タンパク製剤及びペプチド製剤では免疫原性を示すことが知られており、本剤投与により抗体が発現する可能性がある。高抗体価の患者で有効性が減弱する可能性が示唆されている。
なお、ほとんどの患者で、抗体価の程度は時間がたつにつれて低下する。海外の臨床試験では、試験終了時点で低抗体価の患者は約45%で認められたが、血糖コントロールは抗体陰性の患者と同様であった。一方、高抗体価の患者は約5%で認められたが、各々の患者の血糖コントロールにはばらつきがあり有効性を予測できるものではなかった。また、注射部位反応は抗体陰性の患者において発現率が低く、高抗体価の患者において発現率が高い傾向が認められた。

＜解説＞

甲状腺髄様癌の既往のある患者に対する本剤の安全性は確立していません。甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症 2 型の家族歴のある患者に対する本剤の安全性も確立していません。使用に際して十分にご注意ください。

＜解説＞

国内第Ⅲ相臨床試験 (GWBX) の投与 26 週時の抗体陽性例は 213 例中 145 例［高抗体価 27 例 (12.7%)、低抗体価 118 例（55.4%)］であり、抗体陰性例は 213 例中 68 例（31.9%）でした。また、日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験 (GWCK) の本剤の投与 26 週時の抗体陽性例は 336 例中 206 例［高抗体価 45 例（13.4%)、低抗体価 161 例（47.9%)］であり、抗体陰性例は 336 例中 130 例（38.7%）でした。両試験ともに投与 26 週時の抗体価が高値の集団では、低抗体価及び抗体陰性の集団と比べて、HbA_{1c} 変化量が小さくなりました。しかし、抗体の有無にかかわらず、ばらつきが認められ、有効性を予測できるものではありませんでした。また、抗体陰性の集団と比較して、特に高抗体価の集団では、注射部位に関連する有害事象の発現率が高い傾向を示しました。（表 15）

表 15. 本剤投与時の抗体価別の主な注射部位反応の発現割合（投与 26 週時まで）

	国内第Ⅲ相臨床試験 (GWBX)			日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験 (GWCK)		
	抗体陰性 68 例	抗体陽性		抗体陰性 130 例	抗体陽性	
		低抗体価 118 例	高抗体価 27 例		低抗体価 161 例	高抗体価 45 例
注射部位硬結	16 例 (23.5%)	34 例 (28.8%)	8 例 (29.6%)	7 例 (5.4%)	19 例 (11.8%)	9 例 (20.0%)
注射部位結節	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)	4 例 (3.1%)	10 例 (6.2%)	6 例 (13.3%)
注射部位そう痒感	6 例 (8.8%)	7 例 (5.9%)	1 例 (3.7%)	3 例 (2.3%)	10 例 (6.2%)	6 例 (13.3%)